

PCT/FR00/00580

09/936079

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **13 MARS 2000**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE

26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS Cédex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

9 MARS 1999

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

99 03031 -

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

L7

DATE DE DÉPÔT

09 MARS 1999

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Laurent CAUCAL  
BIOMERIEUX  
Département Propriété Industrielle  
Chemin de l'Orme  
69280 MARCY L'ETOILE

n° du pouvoir permanent PG 7401 références du correspondant PUMPIN téléphone 04.78.87.53.28

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande  
de brevet européen

demande initiale

☐ brevet d'invention

☐ certificat d'utilité n°

date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé

☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Dispositif de pompage permettant de transférer au moins un fluide  
dans un consommable

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN 6 7 3 6 2 0 3 9 9

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

BIOMERIEUX

Forme juridique

S.A.

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s)

Chemin de l'Orme  
69280 MARCY L'ETOILE

Pays

FRANCE

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS

antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire)

siège social 69280 MARCY L'ETOILE

Tél. 78.87.20.00 - Fax 78.87.20.90

HCS Lyon E 673 620 399

Laurent CAUCAL

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

D. GIRAUD



# BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITE

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR  
(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

## DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 Paris Cédex 08  
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

99 0 3 0 3 1

REF : PUMPIN

### TITRE DE L'INVENTION :

Dispositif de pompage permettant de transférer au moins un fluide  
dans un consommable

### LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

Laurent CAUCAL  
BIOMERIEUX - Département Propriété Industrielle  
Chemin de l'Orme  
69280 MARCY L'ETOILE

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

Bruno COLIN  
23 chemin des Garennes  
69280 MARCY L'ETOILE

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Marcy l'Etoile, le 8 mars 1999

Laurent CAUCAL  
**biomérieux** S.A.  
s.a. au capital de 77 426 128 F  
siège social : 26bis, rue de Saint-Petersbourg  
Tél. 01 53 04 53 04 - Tél. 01 42 93 59 30  
RCS Lyon B 673 620 398

# DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

| PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENdicATIONS<br>OU PLANCHE(S) DE DESSIN |              |            | R.M.* | DATE<br>DE LA<br>CORRESPONDANCE | TAMPON DATEUR<br>DU<br>CORRECTEUR |
|--|--------------|------------|-------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Modifiée(s)  | Supprimée(s) | Ajoutée(s) |       |                                 |                                   |
| nr 6   |              |            |       | 9/6/99                          | 6 S - 2 2 JUIN 1999               |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention « R.M. » (revendications modifiées).

## DESCRIPTION

La présente invention concerne un dispositif de pompage pour permettre le transfert d'un échantillon fluide dans un consommable scellé, le transfert s'effectuant entre au moins un premier compartiment, dit de départ, et au moins un second compartiment, dit d'arrivée, via un rétrécissement tel qu'un canal. L'invention a également pour objet un procédé pour mettre en œuvre un tel dispositif.

*L'état de la technique est constitué du document EP-A-0.381.501 qui propose un appareil pour réaliser des amplification d'acides nucléiques utilisant la technologie Polymerase Chain Reaction (PCR), tout en empêchant le relargage des acides nucléiques dans l'atmosphère. Pour ce faire, cet appareil est scellé et le transfert de liquides biologiques, contenus dans celui-ci, entre des compartiments est effectué par l'action extérieure exercée sur une paroi flexible d'un compartiment. Pour se faire, il utilise un rouleau qui compresse une seule fois le compartiment de départ afin de chasser le liquide vers un compartiment d'arrivée.*

*Le document WO-A-97/27324 reprend sensiblement la même configuration puisque le transfert de liquides dans un compartiment scellé est réalisé par l'action extérieure exercée sur une paroi flexible d'un compartiment. L'objectif est également identique car il autorise des amplifications d'acides nucléiques utilisant la technologie PCR, sans contamination, l'appareil étant scellé.*

Toutefois, ces appareils ont tous un inconvénient majeur en ce qui concerne l'efficacité du transfert. Ainsi, ils ne tiennent pas compte de la position des compartiments entre eux et des compartiments par rapport aux canaux de transfert. Il est donc possible que la présence d'au moins une bulle d'air nuise ou empêche le bon transfert d'un liquide depuis un compartiment de départ vers un compartiment d'arrivée. Ceci peut entraîner des perturbations au niveau de l'amplification et fausser les résultats de l'analyse.

La présente invention propose de résoudre ce problème en positionnant avantageusement, d'une part, le ou les compartiments de départ par rapport au ou aux compartiments d'arrivée, et d'autre part, les compartiments par rapport aux canaux de transfert.

5

A cet effet, la présente invention concerne un dispositif de pompage pour permettre le transfert d'un échantillon fluide dans un consommable scellé, le transfert s'effectuant entre au moins un premier compartiment, dit de départ, et au moins un second compartiment, dit d'arrivée, via un rétrécissement tel qu'un canal, caractérisé par le fait que le point d'intersection entre un compartiment de départ et le rétrécissement est positionné en partie inférieure, et préférentiellement au niveau le plus bas, de ce compartiment de départ, que le point d'intersection entre un compartiment d'arrivée et ledit rétrécissement est positionné en partie supérieure, et préférentiellement au niveau le plus haut, de ce compartiment d'arrivée, et qu'au moins un des compartiments de départ et/ou d'arrivée peut être déformé, de sorte que chaque déformation actionne le transfert de l'échantillon.

Ce rétrécissement peut être constitué, outre par un canal, par une canalisation de plus ou moins grande dimension, que ce soit en longueur, en diamètre ou en section, il peut également s'agir d'un simple goulot d'étranglement. La seule nécessité réside dans le fait, qu'au niveau du point d'intersection de ce rétrécissement avec le compartiment de départ ou d'arrivée, la section du rétrécissement soit inférieure à la section du compartiment.

Selon un mode préférentiel de réalisation, le point d'intersection entre un compartiment de départ et le rétrécissement est en contact avec l'échantillon, et le point d'intersection entre un compartiment d'arrivée et ledit rétrécissement n'est pas en contact avec ledit échantillon.

Selon une variante de réalisation, le ou les compartiments de départ sont placés verticalement, sensiblement au dessus du ou des compartiments d'arrivée.

Le terme sensiblement doit être interprété comme voulant dire que les deux compartiments ne sont pas positionnés l'un au dessus de l'autre par rapport à la

verticale. Les notions de verticalité et d'horizontalité sont toujours données dans la présente demande en relation avec la force de gravité. Néanmoins on peut également envisager que l'on puisse s'affranchir de cette force, par exemple en effectuant une centrifugation auquel cas, ces notions sont alors en relation avec la force centrifuge subie par le consommable scellé, la verticalité étant constitué par un plan contenant la résultante de cette force centrifuge et l'horizontalité étant constitué d'un plan perpendiculaire à cette résultante. D'autres systèmes permettent de s'affranchir de cette force comme l'action d'un champ magnétique avec des systèmes de transport par ferrofluides, l'action d'un champ électrique comme décrit pour les pompes électriques et hydrodynamiques (Richter et al., Sensors and Actuators, 29, p159-165, 1991). Comme pour la centrifugation, la notion de verticalité et d'horizontalité est définie par rapport à la résultante de la force qui induit le déplacement. Dans ce cas cette force a pour objectif de positionner le liquide au niveau de l'intersection entre le compartiment de départ et le rétrécissement.

Selon un mode préférentiel de réalisation, le point d'intersection entre un compartiment de départ et le rétrécissement est en position supérieure par rapport au point d'intersection entre un compartiment d'arrivée et ledit rétrécissement.

Cette position supérieure doit être interprétée comme étant dans un premier plan horizontal, contenant le premier point d'intersection ci-dessus cité, en position supérieure par rapport à un second plan horizontal, contenant le premier point d'intersection ci-dessus cité.

Préférentiellement, chaque compartiment qui peut être déformé comporte au moins une cloison qui peut être déformée, telle qu'un film flexible collé sur au moins un côté du consommable.

Le consommable est une carte qui fonctionne en position inclinée ou verticale, préférentiellement en position verticale. Dans le cas de la force de gravité décrit précédemment, la notion de position inclinée se mesure par rapport à l'angle que fait la carte avec un plan horizontal. Cet angle doit être supérieur à  $10^\circ$ , avantageusement supérieur à  $45^\circ$  et préférentiellement de  $90^\circ$  ce qui correspond à la position verticale.



Selon une variante de réalisation, chaque rétrécissement est parcouru longitudinalement, en tout ou partie, par au moins une languette qui facilite le drainage de l'échantillon fluide.

5 Selon une autre variante de réalisation, au moins un des compartiments est associé à un volume tampon.

Un tel volume tampon est bien décrit et protégé dans la demande de brevet déposée par la demanderesse le même jour que la présente invention et intitulée : « Carte d'analyse à remplissage amélioré ». Le contenu de la description de cette demande de brevet est considéré comme incorporé à la présente invention.

10

La présente invention concerne également un procédé de pompage, qui consiste à déformer au moins une fois un dispositif tel que décrit ci-dessus.

Selon une première variante, ce procédé consiste à déformer au moins un des compartiments de départ pour créer une pression supérieure à la normale dans le volume gazeux de ce compartiment, afin de transférer tout ou partie du liquide contenu par ledit liquide dans au moins un compartiment d'arrivée.

15 Selon une deuxième variante, ce procédé consiste à déformer au moins un des compartiments d'arrivée pour créer une surpression dans le volume gazeux de ce compartiment, afin de transférer tout ou partie du gaz contenu par ledit liquide dans au moins un compartiment de départ.

20 Selon une troisième variante, le procédé fait l'amalgame entre les deux techniques précédentes. Il consiste alternativement à :

- déformer au moins un des compartiments de départ pour créer une pression supérieure à la normale dans le volume gazeux de ce compartiment, afin de transférer tout ou partie du liquide contenu par ledit liquide dans au moins un compartiment d'arrivée, et
- 25 - déformer au moins un des compartiments d'arrivée pour créer une pression supérieure à la normale dans le volume gazeux de ce compartiment, afin de transférer tout ou partie du gaz contenu par ledit liquide dans au moins un compartiment de départ.

30 Selon une quatrième variante, dans le cas où un volume tampon est associé à au moins un des compartiments de départ et/ou d'arrivée, le procédé consiste à déformer

simultanément le compartiment de départ et/ou d'arrivée et le volume tampon. Ainsi dans le cas d'une carte d'analyse dont les cavités sont recouvertes par un film flexible, lorsque l'on appuie sur le film flexible pour comprimer le volume d'un des compartiments, il est possible également de comprimer simultanément le volume tampon qui y est associé. Il est donc particulièrement intéressant d'avoir un  
 5 compartiment et un volume tampon qui sont situés sur deux faces opposées de la carte, au même niveau l'un de l'autre, afin que les deux pressions exercées sur chacun des deux récipients s'additionnent. Bien entendu, il est nécessaire que chaque récipient soit recouvert d'un film flexible, qui peut être le même, à la condition que ledit film prenne  
 10 en sandwich ladite carte. Il est bien entendu possible de combiner ce quatrième mode de réalisation avec les autres modes de réalisation.

Différents moyens existent pour comprimer le compartiment comme par exemple, un percuteur mobile entre deux positions exerçant une série de pressions successives sur le compartiment. Ce percuteur peut être mobile par exemple par l'action  
 15 d'un moteur électrique ou pneumatique. Ce percuteur peut être réalisé en un matériau quelconque comme un métal, un plastique, pourvu que sa résistance mécanique lui permette d'exercer une pression ou des pressions successives sur le compartiment qui peut être déformé.

20 L'utilisation d'un tel dispositif concerne un consommable pour l'analyse d'un ou plusieurs échantillons liquides différents, dans lequel on cherche à identifier un ou plusieurs analytes selon tous les processus simples ou complexes d'analyse mettant en jeu un ou plusieurs réactifs différents selon la nature chimique, physique ou biologique du ou des analytes recherchés. Les principes techniques définis ci-après ne sont pas  
 25 limités à un analyte particulier, la seule condition requise étant que l'analyte soit distribué dans l'échantillon à analyser en suspension ou en solution. En particulier, le processus d'analyse mis en œuvre peut être effectué, sous forme homogène ou hétérogène ou mixte.

Un mode particulier, non limitatif d'un tel consommable concerne l'analyse  
 30 biologique, d'un ou plusieurs ligands, nécessitant pour leur détection et/ou leur

quantification l'utilisation d'un ou plusieurs anti-ligands. Par ligand on entend toute espèce biologique comme par exemple, un antigène, un fragment d'antigène, un peptide, un anticorps, un fragment d'anticorps, un haptène, un acide nucléique, un fragment d'acide nucléique, une hormone, une vitamine. Un exemple d'application des techniques d'analyse concerne les immunoessais, quelque soit leur format, par analyse directe ou par compétition. Un autre exemple d'application concerne la détection et/ou la quantification d'acides nucléiques comprenant l'ensemble des opérations nécessaires à cette détection et/ou cette quantification à partir d'un prélèvement quelconque contenant les acides nucléiques cibles. Parmi ces différentes opérations on peut citer la lyse, la fluidification, la concentration, les étapes d'amplification enzymatique des acides nucléiques, les étapes de détection incorporant une étape d'hybridation utilisant par exemple une puce à ADN ou une sonde marquée. La demande de brevet WO-A-97/02357 ou la demande de brevet déposé par la demanderesse sous le numéro FR99/00111, dont le contenu est incorporé dans la présente demande, explicite différentes étapes nécessaires dans le cas d'analyse d'acides nucléiques.

La notion de consommable scellé est particulièrement importante dans le cas où une réaction d'amplification enzymatique est effectuée dans le consommable, puisque les problèmes de contamination liés à ces réactions peuvent être évités par l'utilisation d'un consommable scellé et qu'il est particulièrement avantageux de disposer d'un système simple pour déplacer les liquides comme décrit dans la présente invention. La notion de consommable scellé doit être entendue comme un consommable scellé pendant certaines phases du procédé et notamment pendant la phase de déplacement de fluides par pompage. En effet, il est nécessaire d'introduire un échantillon contenant un ou des ligands à analyser dans un consommable pour réaliser l'analyse desdits ligands. A cette étape du processus le consommable doit donc être ouvert. De même, il n'est pas nécessaire que la totalité du consommable soit scellé pour réaliser l'invention. La partie fluidique concerné par le dispositif de pompage peut être isolé par exemple par un système de vannes alors qu'une autre partie est ouverte vers l'extérieur pour amener des réactifs à un endroit prédéterminé du consommable pour des réactions ultérieures.

Les figures ci-jointes sont données à titre d'exemple explicatif et n'ont aucun caractère limitatif. Elles permettront de mieux comprendre l'invention.

5        La figure 1 représente une vue en coupe longitudinale partielle d'un dispositif de pompage d'un consommable scellé, selon la présente invention, dans le mode de réalisation le plus simple possible, puisqu'il y a un compartiment de départ et un compartiment d'arrivée.

10        La figure 2 représente une vue en coupe transversale partielle du compartiment d'un dispositif de pompage selon la figure 1

La figure 3 représente une vue en coupe longitudinale partielle d'un dispositif de pompage d'un consommable scellé, selon la présente invention, dans un mode de réalisation plus complexe, puisqu'il y a un compartiment de départ et trois compartiments d'arrivée.

15        La figure 4 représente une vue en coupe longitudinale d'un consommable scellé, qui comporte un dispositif de pompage selon la présente invention, dans un mode de réalisation complexe sensiblement identique à la figure 2, mais comportant trois différences importantes. Tout d'abord, il y a un compartiment de départ et cinq compartiments d'arrivée. Ensuite, les compartiments d'arrivée ont une configuration particulière. Et l'implantation du compartiment de départ par rapport aux  
20        compartiments d'arrivée est différente des figures précédentes.

La figure 5 représente une vue en coupe longitudinale partielle d'un dispositif de pompage d'un consommable scellé, selon la présente invention, dans un mode de réalisation plus complexe, puisqu'il y a trois compartiments de départ et trois  
25        compartiments d'arrivée.

Enfin, la figure 6 représente une vue en coupe transversale partielle identique à la figure 2, mais dans lequel le film flexible du dispositif de pompage subit une force extérieure qui induit le pompage.

La présente invention concerne un dispositif de pompage 1 bien représenté sur les figures 1 à 5, qui est particulièrement bien adapté au transfert de fluides, que ce soit sous forme liquide ou gazeuse, à l'intérieur d'un consommable scellé 3.

Il convient tout d'abord de remarquer que les figures 1 à 3 et 5 sont des vues en coupe longitudinale le long de différents modes de réalisation du dispositif de pompage 1, mais des rayures, qui devraient normalement être présentes sur le pourtour dudit dispositif 1, ont été retirées afin de faciliter la compréhension du mécanisme. Il est donc bien évident qu'il faut comprendre que les éléments qui sont représentés, à savoir les compartiments de départ 4, les compartiments d'arrivée 5, les rétrécissements ou canaux 6, sont en fait noyés dans un consommable 3 comme cela est bien représenté sur la figure 4.

La figure 1 représente un mode simple de réalisation de la présente invention. Il se caractérise par la présence d'un premier compartiment dit de départ 4 situé en partie supérieure et d'un second compartiment dit d'arrivée 5 situé en position inférieure. Bien entendu, la forme de ces compartiments 4 et 5 ainsi que leur volume respectif peuvent être différents les uns des autres mais également par rapport aux représentations sur les figures. Les deux compartiments 4 et 5 sont reliés l'un à l'autre par un canal 6, dont la forme est adaptée. De même, le volume de ce canal 6 doit être d'un volume adapté à la taille des compartiments et du positionnement des compartiments entre eux. Des précisions seront apportées par la suite.

On remarque que le point d'implantation du canal 6 par rapport au compartiment répond à certaines caractéristiques. Ainsi, ce point d'insertion est situé au plus bas du compartiment de départ 4 alors qu'il est situé au plus haut du compartiment d'arrivée 5.

Comme on le remarque aisément, un échantillon fluidique 2 est présent dans le dispositif de pompage 1. Cet échantillon 2 est en fait liquide. Le point d'intersection entre le canal 6 et le compartiment de départ 4 est donc en contact avec l'échantillon 2 qui, sous l'action de la gravité, se retrouve au fond dudit compartiment 4. A l'inverse le point d'intersection du canal 6 avec le compartiment 5 est en contact avec l'air contenu

dans ledit compartiment 5, le liquide 2 étant présent tout au long de la canalisation 6. L'échantillon fluide 2 est donc présent uniquement au fond du compartiment 5. Comme cela est représenté sur la figure 1, il y a donc une alternance entre le gaz constitué par de l'air et l'échantillon constitué par un liquide 2.

5 Le consommable scellé 3 contenant le dispositif de pompage 1 est en partie représenté sur la figure 2, qui représente une vue en coupe selon A-A de la figure 1. On remarque qu'il s'agit sensiblement d'une carte comportant des cavités, lesdites cavités étant délimitées d'un côté par le matériau constituant le consommable 3, par exemple du plastique, et de l'autre côté par une cloison 7 très fine qui est dotée d'une flexibilité,  
10 il peut s'agir d'un film de polyéthylène ou toute autre matière qui peut être déformée, comme le silicone, le latex, un polyimide.

La nature du film flexible peut aussi varier en fonction de la nature de la carte d'analyse et des fluides testés, notamment pour des raisons de compatibilité. Par exemple, un film polymère TPX (polyméthylepentène) ou BOPP (polypropylène bi-orienté) permet de réaliser des tests biologiques. La fixation de ces films peut être  
15 réalisée par collage (enduction de colle, comme par exemple les colles silicones sur le film) ou par soudure. Un exemple de BOPP adhésif est fourni par la société BioMérieux Inc (St Louis, MO, USA) sous la référence 022004-2184.

En terme de réalisation, la carte d'analyse est obtenue par usinage d'une matière  
20 plastique technique comme par exemple le polystyrène choc référence R540E de la société GOODFELLOW, compatible avec les liquides traités. Dans un mode de réalisation industriel, la carte pourrait être obtenue par moulage de précision, mais toutes autres méthodes de fabrication, et notamment celles utilisées dans les techniques de semi-conducteur comme celles décrites dans la demande de brevet WO-A-97/02357,  
25 sont utilisables pour la fabrication de la carte d'analyse.

Il est donc aisé de comprendre le fonctionnement de cette pompe interne au consommable scellé 3 qui fonctionne par simple pression extérieure F sur le film flexible 7, comme cela est bien représenté sur la figure 6. Lorsque ledit film 7 est  
30 compressé le volume d'air du compartiment de départ 4 va donc diminuer, le liquide 2

étant lui-même incompressible, il va donc transiter le long du canal 6 et venir s'écouler dans le compartiment d'arrivée 5. Bien entendu, pour pouvoir amorcer un tel dispositif de pompage 1, il est nécessaire que le déplacement du film flexible 7 soit d'un volume suffisant pour permettre le transfert d'une quantité d'échantillon liquide 2 qui soit supérieure au volume total du canal 6.

Une autre condition pour faire fonctionner le dispositif est d'avoir un décrochement du liquide au moment où ce liquide se trouve à l'intersection des canaux 6 ou 8 et du compartiment d'arrivée 5. Le liquide tombant au fond du compartiment 5 ne peut pas remonter dans les canaux 6 ou 8 lors du relâchement de la pression sur la partie qui peut être déformée.

Par plusieurs actions successives sur ledit film 7, il est possible de transférer l'ensemble de l'échantillon fluide 2 depuis le compartiment de départ 4 vers le compartiment d'arrivée 5.

Il est également possible d'imaginer que ce système se retrouve également au niveau du compartiment d'arrivée 5 uniquement et que le pompage est alors réalisé en actionnant un film 7 présent seulement au niveau de ce compartiment d'arrivée 5. Dans ce cas, le volume de départ du compartiment d'arrivée, une fois compressé, est diminué et l'air est transféré via le canal 6 dans le compartiment de départ 4. De la même façon que précédemment, il est nécessaire que le volume d'air chassé du compartiment d'arrivée 5 soit suffisamment important pour atteindre le compartiment de départ 4. Pour se faire, ce volume d'air déplacé doit être supérieur au volume du canal 6.

Selon une dernière variante, il est possible d'appuyer alternativement sur le film 7 recouvrant le compartiment de départ 4 puis sur le film 7 recouvrant le compartiment d'arrivée 5, afin d'accélérer le mouvement de transfert du dispositif de pompage 1.

Selon la figure 3, un autre mode de réalisation est représenté comportant un seul compartiment de départ 4 et trois compartiments d'arrivée 5. Pour se faire, le canal 6 a une structure particulière, puisqu'il existe un canal primaire 8 pour chaque compartiment 4 ou 5 et un canal intermédiaire 9 permettant de faire la liaison entre l'ensemble des canaux primaires 8. Bien que cela ne soit pas représenté sur les figures,

la forme des différents canaux, comme les canaux 6, 8, 9, 10 et 11, doivent avoir une forme adaptée aux différents modes de réalisation, et en particulier lorsque qu'une fonction de répartition existe dans le système avec une multitude de compartiments d'arrivée, l'homme du métier choisira une forme pour chaque canal permettant une répartition équilibrée y compris en jouant sur les pertes de charge. Des coudes, des rétrécissements sont, par exemple, des moyens pour moduler cette perte de charge et ne pas favoriser le remplissage préférentiel d'un compartiment d'arrivée. Au contraire, dans le cas où les volumes transférés dans les compartiments d'arrivée doivent être différents en fonction des conditions réactionnelles devant se produire dans ces compartiments, l'homme du métier pourra jouer sur ces formes de canaux pour favoriser le remplissage.

La dimension et la nature du canal seront choisies aussi pour permettre l'échange liquide-gaz nécessaire au fonctionnement du dispositif de pompage. Par exemple, dans le cas de transfert d'un liquide selon la figure 1, la section du canal de rétrécissement 6 sera adaptée en fonction de la viscosité du liquide pour permettre à la bulle d'air de remonter. Il est particulièrement avantageux de minimiser le volume du canal de rétrécissement 6 par rapport au volume de liquide à transférer pour éviter les volumes morts surtout dans le cas où le compartiment de départ n'est pas situé au dessus, par rapport à la notion de gravité, du ou des compartiments d'arrivée.

Un système de vannes judicieusement disposées permet aussi de contrôler le remplissage des compartiments d'arrivée éventuellement en combinaison avec la forme des canaux. Ces vannes peuvent avoir différentes fonctions comme par exemple une fonction de répartition permettent d'orienter le fluide dans une direction particulière, pour remplacer le canal de répartition 11 de la figure 4 ou une fonction de fermeture/ouverture pour isoler la carte ou un compartiment comme sur la vanne 15 de la figure 4.

La figure 5 est également un mode particulier de réalisation dans lequel il y a trois compartiments de départ 4 et trois compartiments d'arrivée 5. Le canal ou rétrécissement 6 est alors d'une structure un peu plus complexe puisqu'il y a pour



chaque compartiment 4 ou 5 un canal primaire 8, comme cela est déjà représenté sur la figure 3, mais également un canal intermédiaire 9 pour chaque groupe de compartiments de départ 4 ou d'arrivée 5. Préférentiellement, les deux canaux intermédiaires 9 sont positionnés parallèlement l'un à l'autre. Entre ces deux canaux 9, sont présents deux canaux dits secondaires 10. Le nombre de ces canaux secondaires 10 n'est absolument pas imposé. Il peut y en avoir un ou plusieurs. Sur le mode de réalisation de la figure 5, les deux canaux 10 sont en fait disposés pour permettre une meilleure répartition des échantillons liquides 2, qui sont transférés depuis les compartiments de départ 4 vers les compartiments d'arrivée 5.

10

Ce type de réactions nécessite également de bien quantifier les volumes transférer. Or la présente invention permet une telle répartition contrôlée. Cette fonction sera exposée par la suite.

15

Sur une autre mode de réalisation non représenté, il est également possible d'envisager de transférer le gaz et d'utiliser le liquide comme un isolant entre les différents échantillons de gaz.

20

La présente invention doit donc être comprise comme pouvant permettre d'inverser le rôle du gaz et du liquide puisque chaque compartiment, à un moment du procédé de pompage, est partiellement rempli de l'un et de l'autre constituant. A ce propos, il convient de noter qu'au début du pompage, le compartiment de départ peut être plein de liquide et le compartiment d'arrivée plein de gaz. De la même façon, il est également possible que ledit compartiment d'arrivée contienne déjà au moins une substance, qui peut être liquide et/ou solide. Il peut par exemple s'agir d'un revêtement contenant au moins réactif destiné à réagir avec l'échantillon transféré 2.

25

La figure 4 représente un mode de réalisation sensiblement plus proche des modèles industriels qui peuvent être fabriqués. Il s'agit d'un système sensiblement identique à la figure 3 puisqu'il y a un seul compartiment de départ 4 et cinq compartiments d'arrivée 5.

30

Il y a également des différences substantielles entre ces figures 3 et 4. Ainsi sur la figure 4, on remarque immédiatement que le compartiment de départ 4 est situé en dessous des compartiments d'arrivée 5. En fait, il n'y a aucune limitation au positionnement des différents compartiments 4 et 5, les uns par rapport aux autres, néanmoins et préférentiellement, il est plus facile d'utiliser un tel dispositif lorsque la colonne de liquide 2 présente dans le compartiment de départ 4 facilite le transfert par la gravité vers les compartiments 5. Les modes de réalisation des figures 1 à 3 et 5 sont donc particulièrement intéressants. Une seconde différence réside dans la structure des compartiments d'arrivée. Ceux-ci comportent en position supérieure un appareil 13 permettant de casser les bulles qui a également fait l'objet d'un dépôt de demande de brevet de la demanderesse comme indiqué plus haut. Toujours dans le cadre de cette autre demande de brevet, on remarque la présence en position supérieure de l'appareil 13, d'un orifice 14 qui permet la communication entre ledit appareil 13 et un volume tampon dont le rôle est bien expliqué dans cette autre demande de brevet, volume tampon qui est présent sur l'autre face du consommable 3 ayant une forme de carte.

Une autre différence réside dans la présence d'un canal d'entrée 12 permettant d'injecter ou de transférer l'échantillon fluide 2 depuis un autre consommable ou depuis une autre partie de ce consommable 3, mode de réalisation qui n'est pas représenté sur cette figure, l'échantillon 2 étant ainsi transféré vers un canal de distribution 11 situé sensiblement au centre de la carte.

Depuis ce canal de distribution 11, un certain nombre de canaux primaires 8 relie à ce canal 11 l'ensemble des compartiments 4 et 5. Ainsi, il est possible d'avoir un liquide 17 au sein du compartiment de départ 4, ce liquide 17 étant inerte vis-à-vis de l'échantillon liquide 2 qui a été introduit. Ce liquide 17 est utilisé pour permettre d'actionner et de pousser l'échantillon 2 présent dans le canal de distribution 11 vers les compartiments d'arrivée 5 via les canaux primaires 8. On remarque également sur cette figure 4, la présence d'un canal de sortie 16 du consommable 3. Cette sortie 16 permet la sortie d'un échantillon 2 contenu dans au moins un des compartiments d'arrivée 5. Le choix du compartiment ou des compartiments d'arrivée 5 qui vont être vidés s'effectue par l'intermédiaire de vannes 15 situées au niveau de l'ensemble de la

canalisation de sortie 16. On remarque également qu'il existe une vanne 15 au niveau du canal d'entrée 12.

Le volume total de liquide transférable par ce dispositif peut varier de 0,5 à 5000 microlitres, avantageusement de 2 à 2000 microlitres et préférentiellement de 5 à 1000 microlitres. Dans le cas de volume important comme par exemple supérieur à 500 microlitres, on choisira de préférence un mode de réalisation par pression successives pour transférer des fractions de liquide de volume compris entre 5 et 100 microlitres ( $\mu$ l). Le volume du compartiment de départ varie dans les mêmes proportions ou peut être sensiblement plus important que le volume total à transférer. A titre d'exemple dans le mode de réalisation de la figure 4, la chambre 4 a un volume compris entre 2 et 5 ml pour un transfert de liquide compris entre 250 et 500  $\mu$ l. Le volume total pour la partie fluide représenté par le canal 8 reliant le compartiment de départ 4 et les compartiment d'arrivée 5 est de 120  $\mu$ l décomposé entre 20  $\mu$ l pour la partie du canal 8 reliant le compartiment 5 et le canal de répartition 11 et 5 fois 20  $\mu$ l pour la partie du canal 8 reliant le canal de distribution 11 et les compartiments 5. Le canal 8 dans cet exemple est de section demi-circulaire de diamètre 0,5 mm.

Le transfert depuis un autre consommable 3 ainsi que les vannes 15 ont déjà fait l'objet d'une demande de brevet déposée par la demanderesse en date du 8 septembre 1998, sous le numéro de dépôt FR98/11383, et intitulé : « Dispositif permettant des réactions, système de transfert entre dispositifs et procédé de mise en œuvre d'un tel système ». Le contenu de la description de cette demande de brevet est considéré comme contenu dans la présente invention.

Bien que des entrées 12, des sorties 16 et des vannes 15 ne soient pas décrits en relation avec les figures 1 à 3, 5 et 6, il est bien entendu évident que ces dispositifs de pompage 1 en sont équipés, même si cela n'est pas représenté sur les figures, afin de permettre leur bon fonctionnement.

**REFERENCES**

1. Dispositif de pompage
  - 5 2. Echantillon fluide
  3. Consommable scellé
  4. Premier compartiment dit de départ
  5. Second compartiment dit d'arrivée
  6. Rétrécissement ou canal
  - 10 7. Cloison qui peut être déformée ou film flexible
  8. Canal primaire
  9. Canal intermédiaire
  10. Canal secondaire
  11. Canal de distribution
  - 15 12. Canal d'entrée dans le consommable 3
  13. Appareil pour casser les bulles
  14. Orifice de communication entre l'appareil 13 et un volume tampon
  15. Vanne
  16. Canal de sortie du consommable 3
  - 20 17. liquide inerte pour actionner l'échantillon 2
- F. Force exerçant une pression extérieure sur le film 7

## REVENDICATIONS

1. Dispositif de pompage (1) pour permettre le transfert d'un échantillon  
5 fluide (2) dans un consommable scellé (3), le transfert s'effectuant entre au moins un  
premier compartiment, dit de départ, (4) et au moins un second compartiment, dit  
d'arrivée, (5) via un rétrécissement tel qu'un canal (6), caractérisé par le fait que le  
point d'intersection entre un compartiment de départ (4) et le rétrécissement est  
positionné en partie inférieure, et préférentiellement au niveau le plus bas, de ce  
10 compartiment de départ (4), que le point d'intersection entre un compartiment d'arrivée  
(5) et ledit rétrécissement est positionné en partie supérieure, et préférentiellement au  
niveau le plus haut, de ce compartiment d'arrivée (5), et qu'au moins un des  
compartiments de départ (4) et/ou d'arrivée (5) peut être déformé, de sorte que chaque  
déformation actionne le transfert de tout ou partie de l'échantillon (2).

15

2. Dispositif, selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le point  
d'intersection entre un compartiment de départ et le rétrécissement est en contact avec  
l'échantillon, et que le point d'intersection entre un compartiment d'arrivée et ledit  
rétrécissement n'est pas en contact avec ledit échantillon.

20

3. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé par  
le fait que le ou les compartiments de départ (4) sont placés verticalement, sensiblement  
au dessus du ou des compartiments d'arrivée (5).

25

4. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le  
fait que le point d'intersection entre un compartiment de départ (4) et le rétrécissement  
(6) est en position supérieure par rapport au point d'intersection entre un compartiment  
d'arrivée (5) et ledit rétrécissement (6).

5. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que chaque compartiment (4 ou 5) qui peut être déformé comporte au moins une cloison qui peut être déformée (7), telle qu'un film flexible (7) collé sur au moins un côté du consommable (1).

5

6. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que le consommable est une carte qui fonctionne en position inclinée ou verticale.

10

7. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que chaque rétrécissement est parcouru longitudinalement, en tout ou partie, par au moins une languette qui facilite le drainage de l'échantillon fluide.

8. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait qu'au moins un des compartiments est associé à un volume tampon.

15

9. Procédé de pompage, caractérisé en ce qu'il consiste à déformer au moins une fois un dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

20

10. Procédé, selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il consiste à déformer au moins un des compartiments de départ pour appliquer une surpression dans le volume gazeux de ce compartiment, afin de transférer tout ou partie du liquide contenu par ledit liquide dans au moins un compartiment d'arrivée.

25

11. Procédé, selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il consiste à déformer au moins un des compartiments d'arrivée pour créer une pression supérieure à la normale dans le volume gazeux de ce compartiment, afin de transférer tout ou partie du gaz contenu par ledit liquide dans au moins un compartiment de départ.

.30

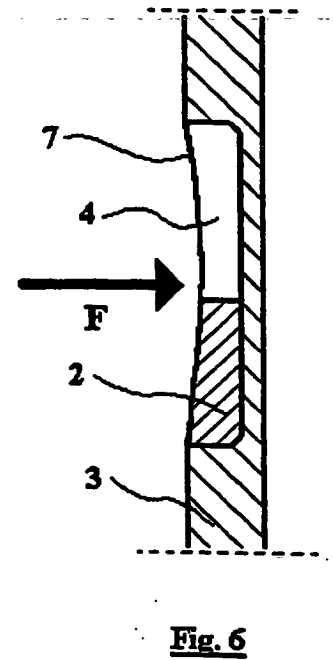
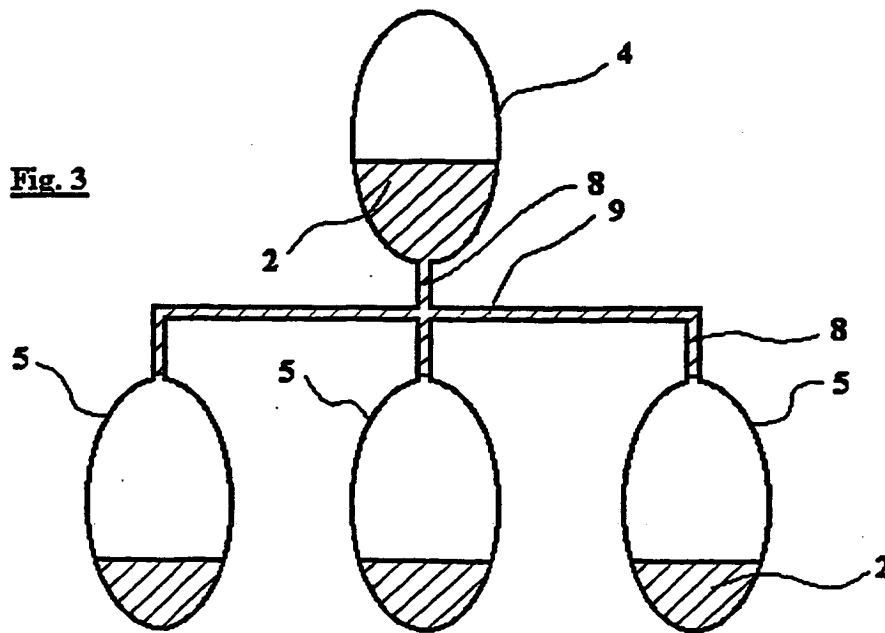
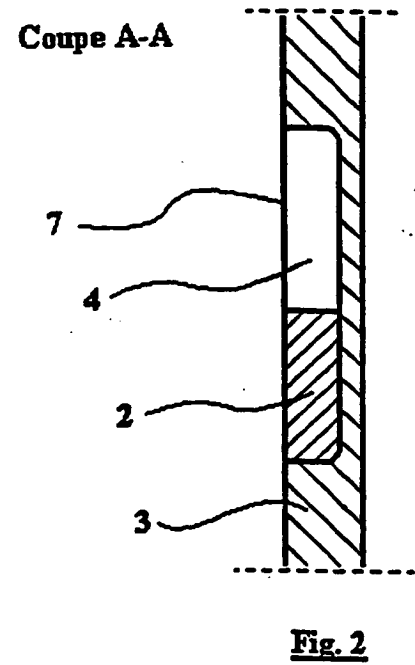
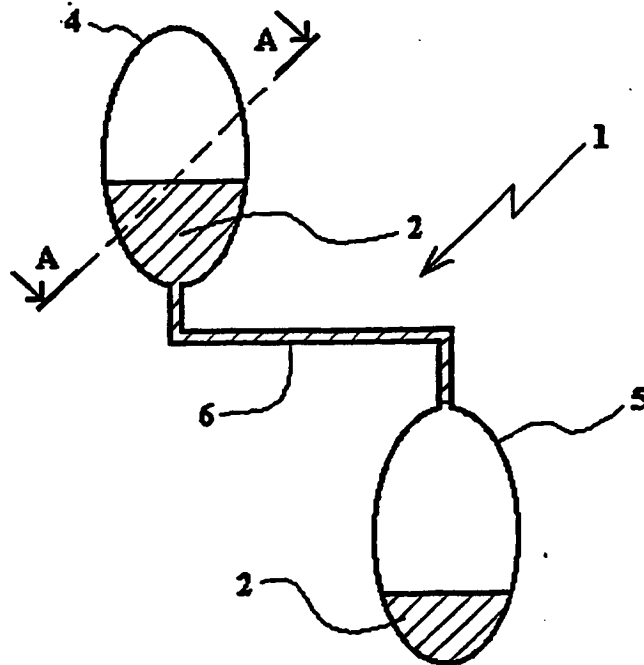
12. Procédé, selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il consiste alternativement à :

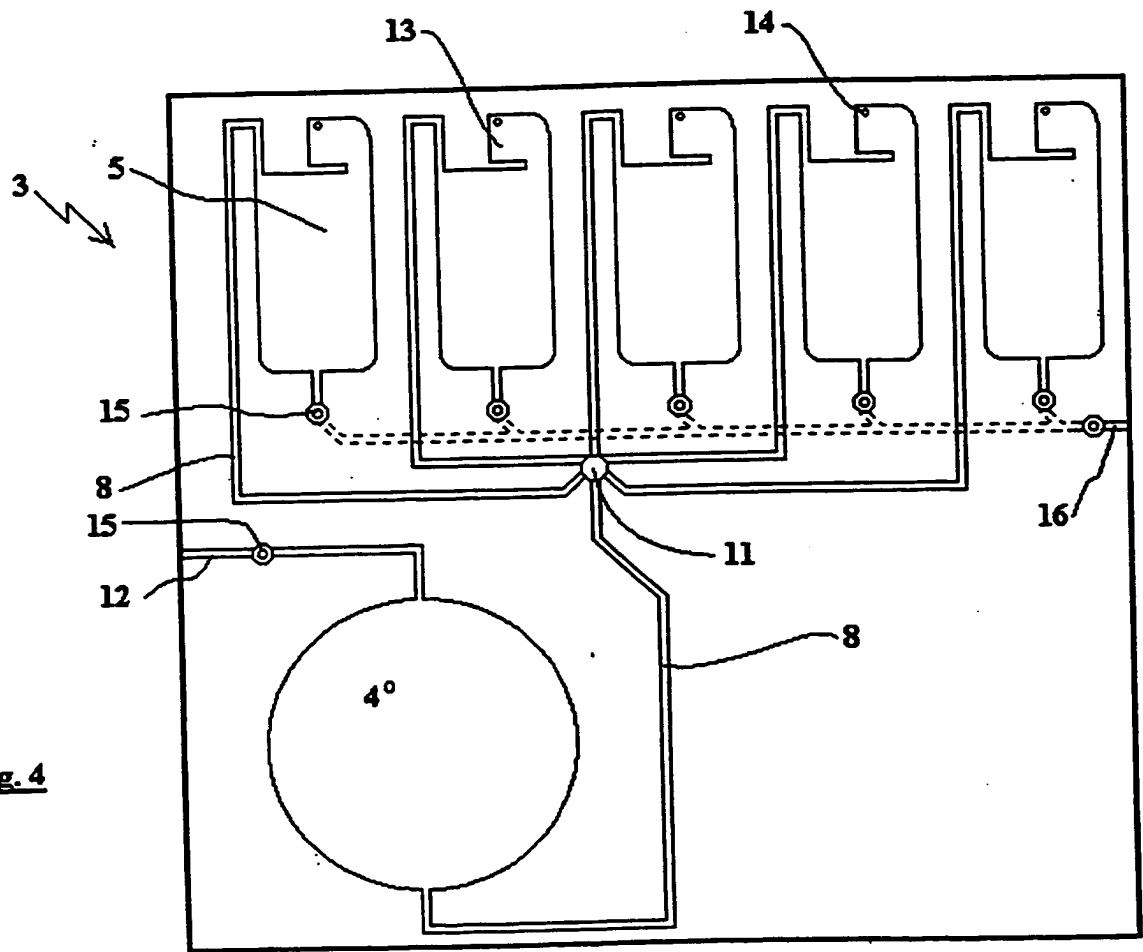
- déformer au moins un des compartiments de départ pour créer une pression supérieure à la normale dans le volume gazeux de ce compartiment, afin de transférer tout ou partie du liquide contenu par ledit liquide dans au moins un compartiment d'arrivée, et
  - déformer au moins un des compartiments d'arrivée pour créer une pression supérieure à la normale dans le volume gazeux de ce compartiment, afin de transférer tout ou
- 5 partie du gaz contenu par ledit liquide dans au moins un compartiment de départ.

quantification l'utilisation d'un ou plusieurs anti-ligands. Par ligand on entend toute espèce biologique comme par exemple, un antigène, un fragment d'antigène, un peptide, un anticorps, un fragment d'anticorps, un haptène, un acide nucléique, un fragment d'acide nucléique, une hormone, une vitamine. Un exemple d'application des techniques d'analyse concerne les immunoessais, quelque soit leur format, par analyse directe ou par compétition. Un autre exemple d'application concerne la détection et/ou la quantification d'acides nucléiques comprenant l'ensemble des opérations nécessaires à cette détection et/ou cette quantification à partir d'un prélèvement quelconque contenant les acides nucléiques cibles. Parmi ces différentes opérations on peut citer la lyse, la fluidification, la concentration, les étapes d'amplification enzymatique des acides nucléiques, les étapes de détection incorporant une étape d'hybridation utilisant par exemple une puce à ADN ou une sonde marquée. La demande de brevet WO-A-97/02357 ou la demande de brevet déposé par la demanderesse sous le numéro FR99/00111 explicite différentes étapes nécessaires dans le cas d'analyse d'acides nucléiques.

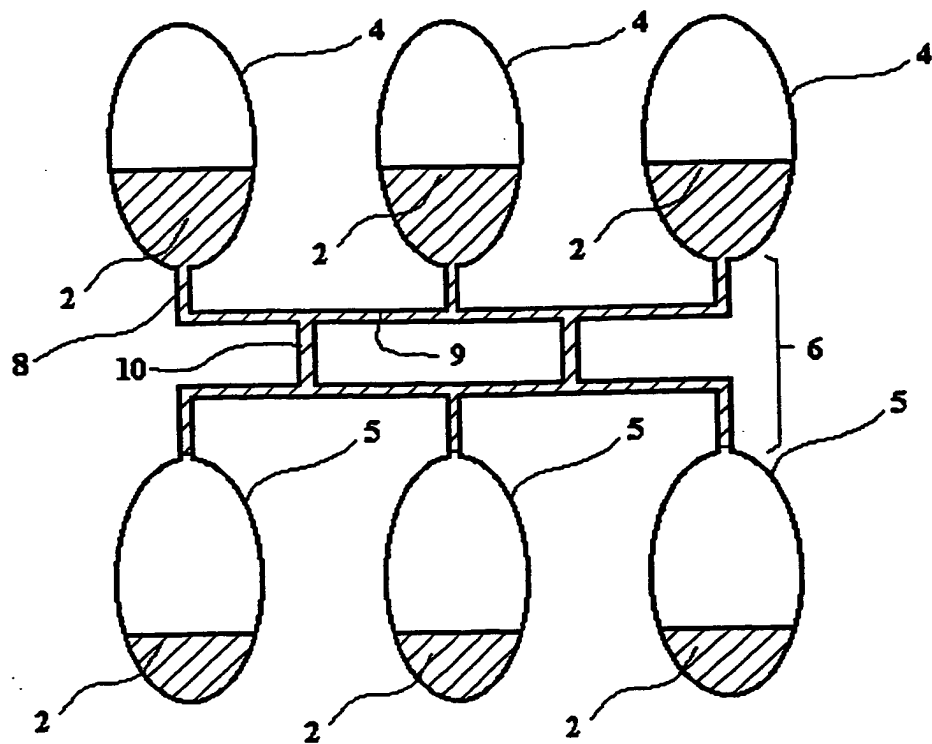
La notion de consommable scellé est particulièrement importante dans le cas où une réaction d'amplification enzymatique est effectuée dans le consommable, puisque les problèmes de contamination liés à ces réactions peuvent être évités par l'utilisation d'un consommable scellé et qu'il est particulièrement avantageux de disposer d'un système simple pour déplacer les liquides comme décrit dans la présente invention. La notion de consommable scellé doit être entendue comme un consommable scellé pendant certaines phases du procédé et notamment pendant la phase de déplacement de fluides par pompage. En effet, il est nécessaire d'introduire un échantillon contenant un ou des ligands à analyser dans un consommable pour réaliser l'analyse desdits ligands. A cette étape du processus le consommable doit donc être ouvert. De même, il n'est pas nécessaire que la totalité du consommable soit scellé pour réaliser l'invention. La partie fluidique concerné par le dispositif de pompage peut être isolé par exemple par un système de vannes alors qu'une autre partie est ouverte vers l'extérieur pour amener des réactifs à un endroit prédéterminé du consommable pour des réactions ultérieures.







**Fig. 4**



**Fig. 5**